

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Leandro Gimenes José Maria da Silva**

**ANTICORPOS MONOCLONAIS E SUA APLICAÇÃO NA TERAPIA DO CÂNCER**

**São Paulo**

**2023**

**Leandro Gimenes José Maria da Silva**

**ANTICORPOS MONOCLONAIS E SUA APLICAÇÃO NA TERAPIA DO CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Silva, Leandro Gimenes José Maria da  
Anticorpos monoclonais e sua aplicação na terapia do câncer /  
Leandro Gimenes José Maria da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário  
São Camilo, 2023.

39 p.

Orientação de Ronni Rômulo Novaes e Brito.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro  
Universitário São Camilo, 2023.

1. Anticorpos monoclonais 2. Imunoterapia adotiva 3. Neoplasias 4.  
Radioterapia 5. Tratamento farmacológico I. Brito, Ronni Rômulo Novaes  
e II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.0795

**Leandro Gimenes José Maria da Silva**

**ANTICORPOS MONOCLONAIS E SUA APLICAÇÃO NA TERAPIA DO CÂNCER**

**São Paulo, 21 de novembro de 2023**

---

**Professor Orientador (Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito)**

---

**Professor Examinador (Dr. Heder Frank Gianotto Estrela)**

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer especialmente a minha mãe Simone José Maria, minha avó Clarice Gimenes José Maria e minha irmã Sophia Gimenes Mele Gomes que sempre acreditaram em mim, estiveram ao meu lado, dando apoio em todos os momentos e incentivando minha escolha para formação acadêmica.

Os meus sinceros agradecimentos ao meu orientador Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, pela confiança depositada, atenção dispensada e ensinamentos transmitidos ao longo dos anos, os quais foram fundamentais e muito contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

Os anticorpos monoclonais são poderosas moléculas que se vinculam de maneira altamente seletiva a alvos específicos, como proteínas ou células, desempenhando um papel crucial em diversas áreas da medicina. Sua versatilidade os torna essenciais no diagnóstico preciso de doenças, no avanço da pesquisa científica e, sobretudo, na área da oncologia, onde são empregados para direcionar terapias personalizadas e combater de forma mais eficaz diversos tipos de câncer. O câncer é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, é um conjunto de doenças caracterizada pelo crescimento descontrolado e anormal de células, podendo afetar qualquer parte do corpo e ter diversas formas, suas causas são multifatoriais, incluindo fatores genéticos, exposição a substâncias cancerígenas, infecções virais, estilo de vida, entre outros. O objetivo deste estudo foi realizar uma comparação entre os anticorpos monoclonais para o tratamento do câncer com as terapias convencionais e a terapia com células CAR-T. Cada terapia apresenta particularidades diferentes quando comparadas, tanto a radioterapia como a quimioterapia possuem o objetivo de destruir a célula tumoral por induzir danos ao DNA, no entanto, acabam afetando as células saudáveis. A terapia com células CAR-T vem sendo promissora em doenças onco-hematológicas, porém faltam estudos que comprovem sua eficácia em tumores sólidos. Cada terapia é escolhida de acordo com o tipo de câncer, tipo de pessoa, entre outros fatores. A pesquisa constante e as inovações biotecnológicas apresentam progresso na área da saúde com terapias cada vez mais personalizadas.

Palavras-chave: anticorpos monoclonais, quimioterapia, radioterapia, CAR-T, câncer.

## **ABSTRACT**

Monoclonal antibodies are powerful molecules that bind in a highly selective way to specific targets, such as proteins or cells, playing a crucial role in several areas of medicine. Their versatility makes them essential in the accurate diagnosis of diseases, in the advancement of scientific research and, above all, in oncology, where they are used to direct personalized therapies and combat different types of cancer more effectively. Cancer is one of the main causes of mortality worldwide, it is a group of diseases characterized by the uncontrolled and abnormal growth of cells, which can affect any part of the body and have different forms, its causes are multifactorial, including genetic factors, exposure to carcinogens, viral infections, lifestyle, among others. The aim of this study was to compare monoclonal antibodies for the treatment of cancer with conventional therapies and CAR-T cell therapy. Each therapy has different characteristics when compared, both radiotherapy and chemotherapy aim to destroy the tumor cell by inducing DNA damage, however, they end up affecting healthy cells. CAR-T cell therapy has been promising in onco-hematological diseases, but there is a lack of studies proving its effectiveness in solid tumors. Each therapy is chosen according to the type of cancer, type of person, among other factors. Constant research and biotechnological innovations present progress in healthcare with increasingly personalized therapies.

**Keywords:** monoclonal antibodies, chemotherapy, radiotherapy, CAR-T, cancer.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. OBJETIVO</b> .....	11
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	11
<b>4. DESENVOLVIMENTO</b> .....	12
4.1 CÂNCER .....	12
4.2 ANTICORPOS MONOCLONAIS .....	13
4.2.1 Produção .....	15
4.2.2 Outros tipos de anticorpos monoclonais.....	17
4.2.3 Mecanismos de ação.....	18
4.2.4 Otimização e personalização de terapias com anticorpos monoclonais .....	21
4.2.5 Outras aplicações.....	22
4.3 COMPARAÇÃO COM OUTROS TRATAMENTOS .....	25
4.3.1 Radioterapia.....	25
4.3.2 Quimioterapia .....	26
4.3.3 CAR T cell.....	27
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	33
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	34

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças que continua a representar um dos maiores desafios para a medicina moderna, ele está relacionado ao crescimento descontrolado e anormal de células que podem se espalhar pelo corpo (INCA, 2022). Sua complexibilidade se dá pelos diversos tipos e subtipos, cada um com determinadas características, sendo elas a origem, prognóstico, tratamento, genética, entre outras, o que impacta não somente o indivíduo acometido, mas sua família, amigos e a sociedade como um todo (INCA, 2022; PORTH, 2015; ROBBINS et al., 2014).

Os tratamentos convencionais como quimioterapia e radioterapia são bem parecidos mesmo com mecanismos de ação distintos, a terapia com radiação usa feixes de radiações ionizantes, como por exemplo o raio x, para danificar o DNA das células cancerosas e impedir que se espalhem (PORTH, 2015; RÜCKERT et al., 2021).

Já os quimioterápicos são projetados para interromper a divisão celular das células tumorais em várias partes do corpo, a escolha entre essas terapias ou sua combinação precisa ser avaliada de forma minuciosa por depender das características do câncer, seu estágio e do paciente. (PORTH, 2015; TILSED et al., 2022; RÜCKERT et al., 2021).

Os efeitos colaterais deles também são semelhantes, o fato do câncer poder apresentar resistência em ambos os tratamentos por conta de fatores genéticos, a falta de precisão contra o tumor, que acaba afetando células saudáveis próximas, e são observados náusea, vômito, fadiga, queda de cabelo, entre outros (PORTH, 2015).

Nessa linha de entendimento, a busca para tratamentos eficazes e direcionados contra o câncer tem levado ao desenvolvimento de abordagens promissoras no campo da biologia molecular e na imunologia. Dentre elas os anticorpos monoclonais, sua capacidade de se ligar em antígenos de superfície das células neoplásicas representou um marco no campo da medicina dando a possibilidade da criação de terapias altamente específicas com diversos mecanismos de ação, desde inibir uma variedade de funções até desencadear respostas imunológicas específicas, desse modo conseguem ser utilizadas tanto como monoterapia ou como em combinação com outras terapias (ABBAS, 2019; ZAHAVI,

WEINER, 2020). A criação de novas terapias não visa melhorar apenas a eficácia do tratamento, mas também a redução dos efeitos colaterais dos tratamentos já existentes.

Os anticorpos monoclonais podem ser divididos em classes, os anticorpos murinos foram os primeiros a serem desenvolvidos nessa classe terapêutica, são derivados de camundongos e tem sido fundamentais na parte de pesquisa (ABBAS, 2019; KÖHLER; MILSTEIN, 1975; LU et al., 2020). Os anticorpos quiméricos são moléculas híbridas que combinam a região variável murina com a região constante humana, reduzindo reações adversas e tornando-os mais eficazes em terapias (LIDDELL, 2013; LIU, 2014). Os humanizados também possuem porções formadas por diferentes espécies, sendo a estrutura mais semelhante à humana e a molécula menos imunogênica (LIDDELL, 2013; LIU, 2014). Por fim os anticorpos totalmente humanos, podem ser produzidos de maneiras diferentes e conseguem fazer com que o paciente não produza anticorpos humanos anti-anticorpo de camundongo como reação adversa (LU et al., 2020). Além disso, os anticorpos podem atuar em outros campos tanto dentro da oncologia quanto fora dela, como em áreas de diagnóstico, doenças reumáticas, infecciosas, rejeições de transplantes etc. (LU et al., 2020; HWANG et al., 2022; JANG et al., 2021).

Essas moléculas terapêuticas também foram aprimoradas a ponto de serem conjugadas com drogas citotóxicas, combinando a capacidade de identificar determinados alvos nas células neoplásicas e a capacidade de liberar uma carga citotóxica altamente eficaz diretamente na célula alvo, o que minimiza os danos aos tecidos circundantes (FU et al., 2022). Seus componentes estruturais e medicamentos variam de acordo com a geração a ser escolhida para o tratamento, esses avanços vêm demonstrando eficácia em diversos tipos de câncer, especialmente nos que são de difícil tratamento ou resistentes a terapias convencionais (FU et al., 2022).

Outra imunoterapia que vem ganhando espaço ultimamente é a terapia com células CAR-T ou *CAR-T cell*. A principal ideia por trás desse procedimento é manipular geneticamente as células T do paciente para que possam expressar os receptores de antígeno quimérico (CARs), eles auxiliam a células T direcionando-as para alvos específicos presentes nas células tumorais, demonstrando resultados promissores (ZHANG et al., 2017; STERNER; STERNER, 2021).

## **2. OBJETIVO**

O presente trabalho tem como objetivo avaliar os métodos terapêuticos antineoplásicos com base em anticorpos monoclonais e compará-los outros tipos de tratamentos por meio de revisão bibliográfica narrativa.

## **3. METODOLOGIA**

O trabalho foi realizado no formato de revisão bibliográfica narrativa, abordando o tema “anticorpos monoclonais no tratamento contra o câncer”, utilizando artigos em inglês e português entre 2005 e 2023 e livros para obter informações relacionadas ao tópico.

A busca dos artigos foi realizada nas plataformas: PubMed, Scielo, Nature e ScienceDirect, com os seguintes descritores: monoclonal-antibodies, cancer, hybridoma-technology, radiotherapy, chemotherapy, CAR T-cell, immunotherapy.

## 4. DENSENVOLVIMENTO

### 4.1 CÂNCER

Câncer é um termo que engloba diversas doenças que causam alterações celulares, tem como principais características modificações na diferenciação e crescimento de células no nosso organismo (INCA, 2022; PORTH, 2015). Isso ocorre devido a mutações causadas no ciclo celular onde as células cancerosas conseguem ter a capacidade de se proliferarem descontroladamente e perder a capacidade de se diferenciar, como também prejudicam o mecanismo de morte programada das células, a apoptose, ou seja, essas células ganham novas propriedades à medida que sofrem diversas mutações (Figura 1) (PORTH, 2015; ROBBINS et al., 2014).

**Figura 1:** *Hallmarks* do câncer atualizado



Características fundamentais que contribuem para o desenvolvimento e progressão do câncer. Fonte: AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, 2023.

Um dos mecanismos que pode resultar em células cancerosas são as mutações provocadas pelo dano causado no DNA (ROBBINS et al., 2014). Porém, não são originadas de danos genéticos isolados, é necessário passar por um processo que envolve desde as células no estado normal até ficarem completamente alteradas (ROITT, 2013).

Observando por um lado genético, o câncer altera genes que possuem funções importantes para a homeostase, uma dessas alterações é a ativação dos proto-oncogenes, que contribuem para a proliferação descontrolada de células, como por exemplo a hiperativação do *MYC*, que, quando o oncogene está ativo, gera um fator de transcrição que modifica a expressão de diversos genes (DANG, 2013; ROITT, 2013).

Outro tipo de alteração que pode ocorrer é a inativação dos genes de supressão tumoral, como por exemplo o *P53*, que tem como principal função impedir que o câncer se desenvolva por meio da interrupção do ciclo celular, para que seja feito o reparo do DNA, e da apoptose caso o dano causado seja grave ou irreparável (ROBBINS et al., 2014; ROITT, 2013).

As aberrações epigenéticas são outra forma de favorecer a formação e a progressão de células cancerosas, dentre elas temos a má regulação da metilação do DNA, sendo que a hipermetilação está ligada a inibição de genes de supressão tumorais e a hipometilação possui relação com a ativação dos genes que contribuem para a disseminação do câncer, como no caso de genes necessários para invasão e metástase (DUCASSE, BROWN, 2006).

As modificações de histonas afetam a replicação do DNA, seu reparo, e a modulação da estrutura da cromatina, isso se dá pelo desequilíbrio da acetilação e/ou desacetilação de histonas (DUCASSE, 2006). Essas duas alterações epigenéticas juntas causam mudanças na conformação da cromatina, controle da expressão gênica levando ao crescimento celular, entre outras modificações (ROBBINS et al., 2014; DUCASSE, BROWN, 2006).

Um fator importante que também influencia na progressão do câncer é o microambiente tumoral, a célula cancerosa causa modificações no estroma fazendo com que libere fatores de crescimento e citocinas que auxiliam na proliferação, angiogênese, invasão e metástase (ALBERTS et al., 2017; ANDERSON, N. M.; SIMON, M. C, 2020).

Certas células do sistema imune podem favorecer formação desse microambiente, as células T reguladoras (Tregs) têm como função modular a resposta imune para evitar a autoimunidade, nessa situação as Tregs conseguem secretar fatores de crescimento como TGF- $\beta$ , citocina essa que inibe as funções efetoras de

células T (ABBAS, 2019; ANDERSON, SIMON, 2020). Outro componente que auxilia no desenvolvimento do câncer são os macrófagos, que liberam o fator de crescimento endotelial vascular (VEFG) para estimular a angiogênese (ABBAS, 2019; ANDERSON, SIMON, 2020).

Além das alterações citadas, outras também contribuem para que o sistema imunológico tenha dificuldade de prevenir o crescimento das células neoplásicas e eliminá-las, sendo assim, se faz necessário desenvolver novos recursos terapêuticos e/ou aperfeiçoar os já existentes para que as pessoas acometidas com câncer tenham uma qualidade de vida melhor (ROBBINS et al., 2014; ROITT, 2013).

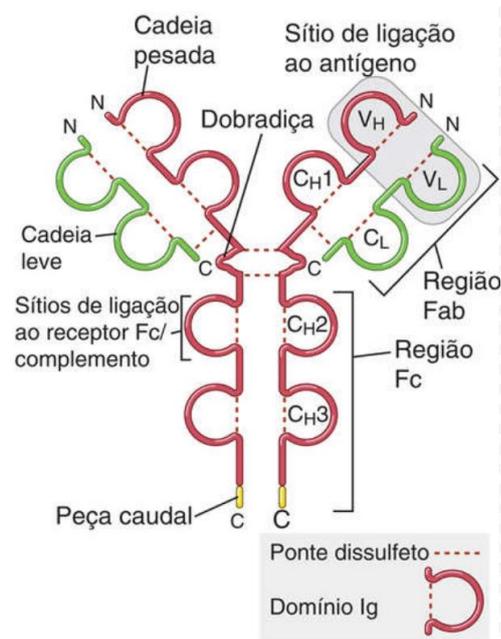
## 4.2 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são moléculas produzidas em laboratórios a partir de um único clone de linfócito B, os quais possuem especificidade e afinidade para reconhecer um determinado antígeno para tratar uma variedade de doenças, realizar diagnósticos ou serem utilizados em pesquisas em diversos campos na área da saúde (ABBAS, 2019).

Uma de suas principais aplicabilidades se dá no tratamento contra o câncer devido sua precisão de se ligarem a antígenos de células cancerosas, apesar de possuírem uma variedade de classes como IgM, IgG, IgE, IgA e IgD, a IgG é a imunoglobulina mais utilizada pelo fato de sua estrutura ter diversas interações com outras células do sistema imune (ZAHAVI, WEINER, 2020).

A estrutura da IgG possui a forma de “Y” e contém duas regiões (Figura 2), sendo uma delas a *Fab*, que é a porção de fragmento de ligação ao antígeno para seu reconhecimento, nela observamos duas cadeias leves e duas cadeias pesadas conectadas por pontes de dissulfeto, essas cadeias são divididas em regiões aminoterminais variáveis (V) e regiões carboxiterminais constantes (C) (ABBAS, 2019; ZAHAVI, WEINER, 2020). Existem três segmentos encontrados na região variável, tanto na cadeia leve quanto na cadeia pesada, que são chamadas de regiões hipervariáveis ou regiões determinantes de complementaridade (CDRs) onde formam o sítio de ligação aos epítomos dos antígenos, essas regiões são divididas em CDR1, CDR2 e CDR3 (ABBAS, 2019).

**Figura 2:** Representação da estrutura da IgG



Estrutura da IgG indicando suas regiões *Fab* e *Fc*, cadeias leves e pesadas, regiões aminotermiais variáveis (V) e carboxiterminais constantes, e porções de ligação. Fonte: Abbas; Lichtman; Pillai, 2019.

Já a região *Fc*, base da estrutura que possui funções efetoras, tem cadeias pesadas com apenas as regiões carboxiterminais constantes, o fato da IgG ser importante para o tratamento se dá pela interação com células do sistema imune, pelos receptores *Fc*, conseguindo mediar respostas imunológicas como citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos e citotoxicidade mediada por complemento (ABBAS, 2019). Além disso, as regiões constantes da cadeia pesada são essenciais para a diferenciação das classes e subclasses de anticorpos, variando assim a sua função (ABBAS, 2019; ZAHAVI, WEINER, 2020).

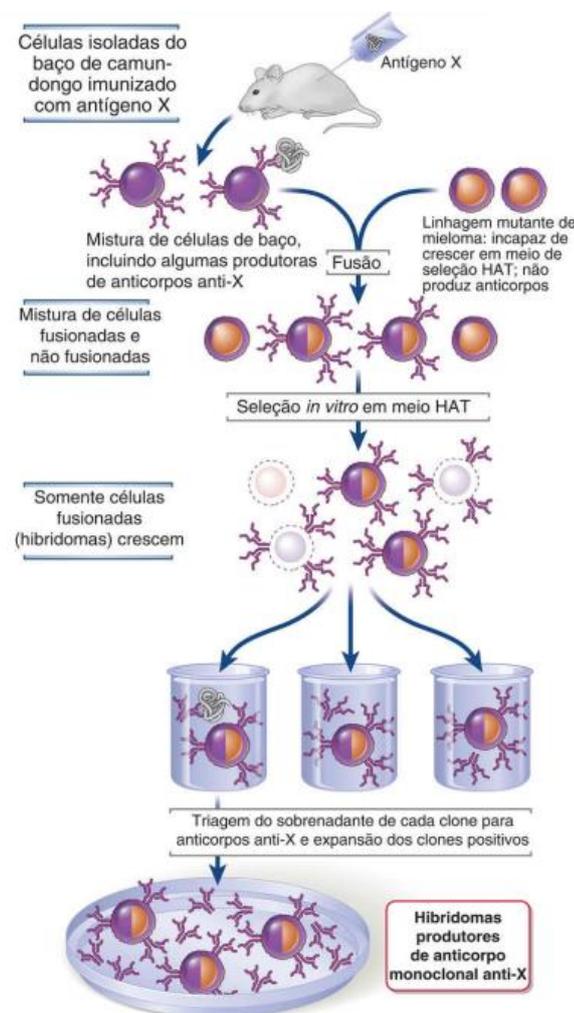
#### 4.2.1 PRODUÇÃO

A tecnologia de hibridomas foi descrita pela primeira vez em um estudo feito por KÖHLER e MILSTEIN (1975), ela consiste em fundir células de mieloma com linfócitos B de camundongos previamente imunizados com determinado antígeno, para assim imortalizá-las e produzir um único clone de anticorpo específico em grandes quantidades (KÖHLER; MILSTEIN, 1975; LU et al., 2020; MITRA; TOMAR, 2021). Nesse procedimento é necessário aplicar substâncias químicas como

polietilenoglicol para estimular a fusão das membranas plasmáticas das células tumorais com as membranas plasmáticas dos linfócitos B (KÖHLER; MILSTEIN, 1975; LU et al., 2020; MITRA, TOMAR, 2021).

Além do processo de fusão, é necessário realizar uma cultura especial para selecionar somente os hibridomas, o meio HAT fornece hipoxantina, aminopterina e timidina para que as células fundidas proliferem (ABBAS, 2019; KÖHLER; MILSTEIN, 1975). A aminopterina presente no meio de seleção impede que as células sintetizem nucleotídeos pela via de novo, já a hipoxantina e a timidina são responsáveis por permitir que as células com o gene hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (*HGPRT*) permaneçam vivas na cultura pela via de salvamento (Figura 3) (ABBAS, 2019; MITRA, TOMAR, 2021).

**Figura 3:** Geração dos anticorpos monoclonais



Etapas da tecnologia de hibridoma, desde o processo de fusão das células secretoras anticorpos com as células de mieloma, até a proliferação dos hibridomas. Fonte: Abbas; Lichtman; Pillai, 2019.

Sendo assim, apenas as células que possuem *HGPRT*, gene este presente em células B, serão capazes de sobreviver ao meio seletivo, eliminando as células de mieloma que não foram capazes de se fundir com os linfócitos B e os próprios linfócitos B por terem pouco tempo de vida (ABBAS, 2019).

Posteriormente se faz necessário a averiguação de quais células conseguem produzir anticorpos, as quais são colocadas em uma placa com vários poços a fim de realizar diluições seriadas para que sejam depositadas uma célula híbrida por poço, no procedimento de detecção das células é utilizado citometria de fluxo ou ELISA (MITRA, TOMAR, 2021).

O próximo passo será a expansão da população de hibridomas selecionados, onde poderão ser cultivados *in vitro* em meio de cultura apropriado resultando em anticorpos purificados (MITRA, TOMAR, 2021). Também pode ser realizada *in vivo* onde as células híbridas são injetadas na cavidade peritoneal de um camundongo e então, depois de alguns dias, é coletado o fluído ascítico onde estão presentes as imunoglobulinas e posteriormente o líquido é purificado (MITRA, TOMAR, 2021). No entanto, a produção de ascite em animais deve ser evitada no Brasil de acordo com o CONCEA, com o propósito de evitar o sofrimento dos animais utilizados em laboratório (CONCEA, 2016)

O primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) foi o Muromonabe-CD3 em 1986 para o tratamento da rejeição de transplante renal, consiste em um mAb murino direcionado para CD3 encontrado em linfócitos T (LU et al., 2020). Ele foi descontinuado pela sua eficácia e eventos adversos como anticorpos humanos anti-anticorpo de camundongo (HAMA) (BAYER, 2019; LU et al., 2020; LIU, 2014).

#### **4.2.2 OUTROS TIPOS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS**

##### **Quimérico**

Esses anticorpos, assim como os murinos, são produzidos pela tecnologia hibridoma, no entanto são realizadas alterações genéticas onde são introduzidos genes humanos e murinos em um vetor e inseridos na célula hospedeira para que sua região constante possa ser humana (BAYER, 2019; LIDDELL, 2013; LIU, 2014).

Diferente da primeira versão de anticorpos monoclonais, o quimérico possui menor imunogenicidade, ou seja, menor probabilidade de acontecer reações adversas como HAMA (BAYER, 2019; LIDDELL, 2013; LIU, 2014). Abciximab foi o primeiro mAb quimérico a ser aprovado pela FDA em 1994 que atua inibindo a agregação plaquetária pela ligação dos receptores plaquetários IIb/IIIa (LU et al., 2020).

### **Humanizado**

Assim como os outros tipos de anticorpos citados anteriormente, os humanizados também são derivados da tecnologia hibridoma, ou seja, terão uma porção murina em sua estrutura, porém diferente do quimérico, esse anticorpo possui as CDRs das cadeias leves e pesadas murinas e o resto de sua estrutura humana. (LIDDELL, 2013; LU et al., 2020).

Devido às porções murinas, também poderá ter HAMA como evento adverso, mas com menor chance de ocorrer o que aumenta sua eficácia no tratamento quando comparado com os outros tipos (LIDDELL, 2013). O primeiro anticorpo monoclonal humanizado a ser aprovado pela FDA foi o Daclizumab em 1997, um mAb que tem como alvo o receptor de IL-2 para tratamento de rejeição de transplantes (LIDDELL, 2013; LU et al., 2020).

### **Humano**

Esse anticorpo é totalmente humano e pode ser produzido em camundongos transgênicos, nessa tecnologia são utilizados os HuMabMouse e o XenoMouse para a geração desses mAbs, onde é inativado seu sistema imunológico e são inseridos em seu genoma os genes para a produção de imunoglobulinas humanas (LU et al., 2020). Um ponto positivo desse anticorpo é em relação a diminuição da imunogenicidade, visto que não terá mais a reação adversa citada anteriormente por ser totalmente humano, ou seja, são mais bem tolerados e menos antigênicos quando comparados com os outros (LU et al., 2020).

Além de utilizar animais transgênicos, pode ser feito a partir de células B isoladas de tecidos linfoides, após a separação é necessário realizar a amplificação das regiões variáveis das cadeias leves e pesadas da imunoglobulina, nesse processo utiliza-se a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), os genes são subsequentemente clonados e inseridos em linhagens celulares de

mamíferos para que os anticorpos monoclonais recombinantes sejam gerados (LU et al., 2020). Uma alternativa para sua geração é a biblioteca de expressão em fagos (*Phage-Display*) (LU et al., 2020).

Como exemplo de anticorpo monoclonal totalmente humano, é possível citar o Ipilimumabe, com enfoque no tratamento de melanoma, seu mecanismo de ação se baseia em se ligar ao antígeno-4 do linfócito t citotóxico (CTLA-4) (LU et al., 2020; LETENDRE et al., 2017). Para ativar as células T é necessário que haja duas ligações, entre o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e o receptor de linfócito T, e entre B7 da célula apresentadora de antígeno e CD28 presente no linfócito T (LETENDRE et al., 2017). O CTLA-4 se liga ao B7 de forma competitiva com o CD28 fazendo com que a célula T não seja ativa de forma correta, o mAb bloqueia essa ligação para que o linfócito T seja ativado e exerça seu papel antitumoral (LU et al., 2020; LETENDRE et al., 2017).

#### 4.2.3 MECANISMOS DE AÇÃO

Um dos benefícios dos anticorpos monoclonais é a sua variedade de mecanismos de ação (Figura 4), com isso é nítido que os mAbs possuem diversas aplicabilidades quando o assunto se refere a tratamentos. Dentre os mecanismos, temos citotoxicidade celular dependente de anticorpos, citotoxicidade mediada por complemento, bloqueio de sinalização (SHUPTRINE, SURANA, WEINER, 2012).

Na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), o receptor *FcR*, mais precisamente *FcyRIIIA* ou CD16, é um receptor para IgG que está presente em células efetoras como macrófagos, células dendríticas, mas principalmente linfócitos NK, esse receptor é o responsável por disparar essa resposta por meio de sua ativação, para que haja a resposta é necessário que o alvo esteja recoberto de anticorpos para que desse modo cause lise na célula pela secreção de perforinas e granzimas (ABBAS, 2019; SHUPTRINE, SURANA, WEINER, 2012; SIMPSON, CABALLERO, 2014).

Por outro lado, a citotoxicidade mediada por complemento é ativada pelo anticorpo ligado a superfície da célula tumoral fazendo com que os componentes do sistema complemento sejam estimulados (ABBAS, 2019). Na via clássica, o primeiro componente a se ligar a porção *Fc* do anticorpo é o C1q que cliva C2 em C2a e C2b

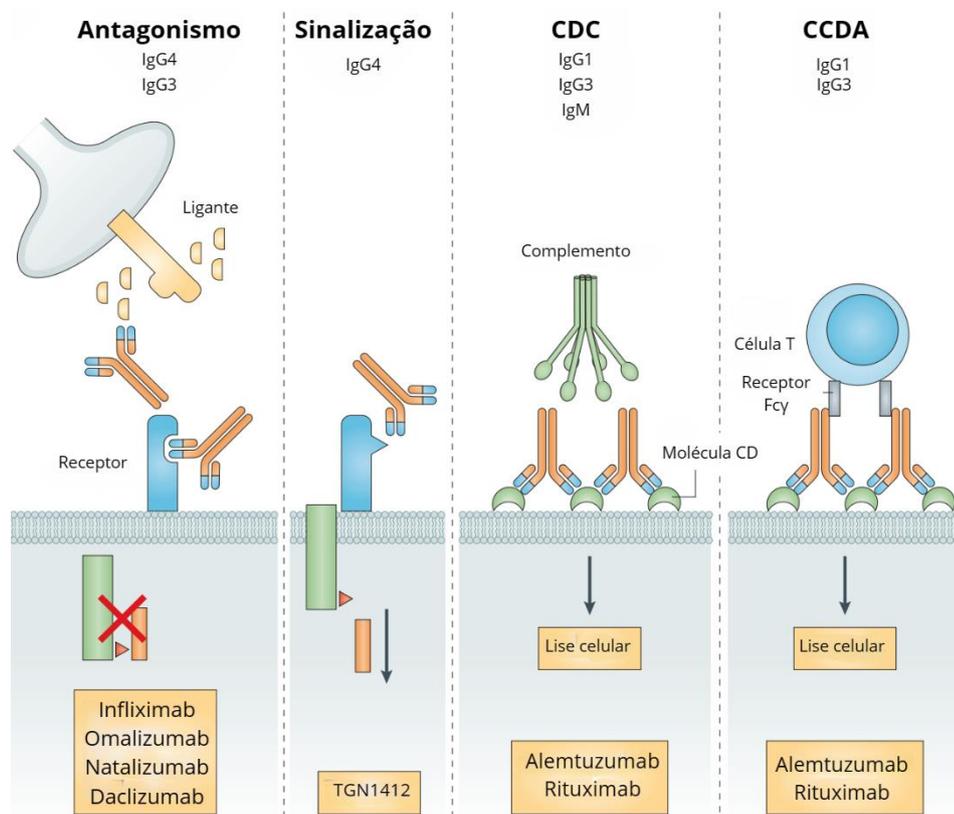
e C4 em C4a e C4b, posteriormente será formado a C3 convertase pela junção de C4b e C2b que irá clivar C3 dividindo em C3a e C3b, o C5 é clivada e dividida em C5a e C5b pela C5 convertase que é formada pelo C3b e outras proteínas do complemento, a C5b é depositada na superfície da membrana da célula e em seguida as proteínas C6, C7, C8 e C9 para formar um poro de membrana chamado complexo de ataque à membrana (MAC) causando lise das células (ABBAS, 2019; ROGERS, VEERAMANI, WEINER, 2014; SHUPTRINE, SURANA, WEINER, 2012).

Um grande exemplo de anticorpo monoclonal que utiliza tanto a citotoxicidade celular dependente de anticorpos quanto a citotoxicidade mediada por complemento como mecanismos de ação é o Rituximab, é uma IgG1 que tem como alvo CD20 presente em linfócitos B, esse mAb é utilizado em artrite reumatoide, leucemia linfocítica crônica, mas principalmente em casos de linfomas não-Hodgkin (SHUPTRINE, SURANA, WEINER, 2012).

A sinalização pode ser interrompida pela inibição da ligação entre receptores e citocinas, um exemplo é o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ele é encontrado em grande quantidade na superfície das células tumorais e uma peça importante para o desenvolvimento do câncer, quando os anticorpos se ligam nesse receptor impedem que a ativação da sinalização oncogênica (SHUPTRINE, SURANA, WEINER, 2012; SIMPSON, CABALLERO, 2014).

O contrário pode ser uma opção, onde sinalização é estimulada, como no caso do TGN1412, ou Theralizumab, que é um superagonista de CD28 o qual ativa e prolifera as células T, mas foi visto em um estudo clínico de fase I que o medicamento causava uma síndrome de liberação de citocinas como evento adverso grave (HANSEL et al., 2010).

**Figura 4:** Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais e exemplos de medicamentos que possuem diferentes funções



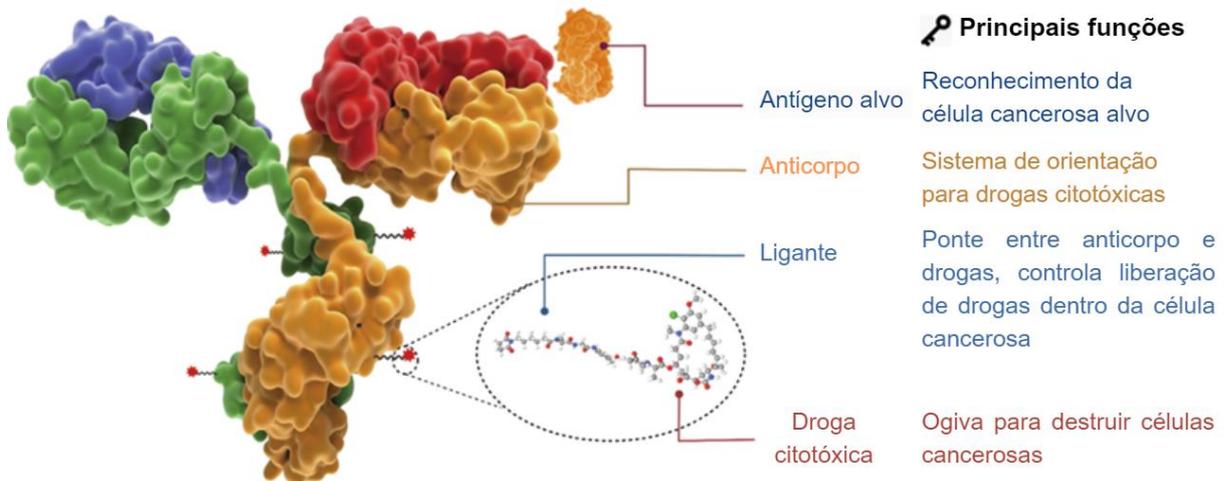
Diferentes mecanismos de ação incluindo antagonismo, sinalização, citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (CCDA). Fonte: Hansel et al., 2010.

#### 4.2.4 OTIMIZAÇÃO E PERSONALIZAÇÃO DE TERAPIAS COM ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os conjugado anticorpo-droga ou ADC (Figura 5) são mAbs ligados a um determinado fármaco utilizando um ligante clivável ou ligante não clivável com o intuito de combinar a precisão dos anticorpos com o efeito citotóxico da droga melhorando a eficácia terapêutica, as estruturas e medicamentos sofrem variações dependentes da geração selecionada para o tratamento (PETTINATO, 2016; FU et al., 2022). Para que isso seja possível e não atinja células normais, é essencial que o antígeno alvo seja específico de células cancerosas. Além disso, esse antígeno precisa ser internalizado juntamente com o anticorpo para que o fármaco consiga realizar seu efeito citotóxico, para que o citado processo ocorra de forma eficiente é necessário um ligante que

consiga circular no plasma sem desfazer a ligação e liberar a carga no alvo (PETTINATO, 2016; FU et al., 2022).

**Figura 5:** Estrutura e característica de um conjugado anticorpo-droga (ADC).



Principais componentes, incluindo antígeno alvo, anticorpo, ligante, droga citotóxica, com suas respectivas funções. Fonte: Fu et al., 2022.

O Gemtuzumabe ozogamicina é o primeiro ADC aprovado utilizado em doenças hematológicas como Leucemia Mieloide Aguda (LMA) positiva para CD-33, antígeno esse que é expresso em células mieloides na maioria das LMA, quando o anticorpo conjugado com N-acetil- $\gamma$ -caliqueamicina se liga ao antígeno alvo, ocorre sua internalização, hidrólise do ligante, nesse caso entre a hidrazona e o fármaco, e é liberada a droga citotóxica onde vai se ligar ao DNA e causar a morte celular (FU et al., 2022; YU; LIU, 2019). Apesar de sua retirada do mercado em 2010 devido a eficácia e os eventos adversos, o medicamento foi aprovado novamente pela FDA em 2017 após serem realizados estudos investigativos (YU; LIU, 2019).

Trastuzumabe entansina ou T-DM1 foi o primeiro ADC aprovado para casos de tumores sólidos, esse anticorpo é direcionado para o tratamento contra o câncer de mama metastático que possui como alvo HER2, quando ocorre a ligação entre T-DM1 e HER2 e há a internalização do anticorpo, se tem a liberação do metabólito contendo DM1, um agente antimicrotúbulo que provoca a destruição da célula alvo. Outra função tanto do Trastuzumabe quanto do T-DM1 é de inibir a via de sinalização do HER2 e estimula respostas como citotoxicidade celular dependente de anticorpos e

citotoxicidade mediada por complemento (FU et al., 2022; BAROK; JOENSUU; ISOLA, 2014; THOMAS; TEICHER; HASSAN, 2016).

#### 4.2.5 OUTRAS APLICAÇÕES

Há diversas aplicabilidades dos anticorpos monoclonais em várias áreas, dentre elas os meios de diagnósticos, como ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), citometria de fluxo, imuno-histoquímica, *Western Blot* devido a sua alta especificidade em se ligar a determinados antígenos, além de poderem ser usados no tratamento da rejeição de transplante, como foi o caso do primeiro anticorpo monoclonal.

Existem outros tipos de mAbs que também podem ser utilizados para fins terapêuticos em outras doenças, como por exemplo a Artrite Reumatoide (AR), é uma doença autoimune que provoca inchaço, rigidez, vermelhidão e dor nas articulações (JANG et al., 2021). O tratamento convencional da AR são anti-inflamatórios, no entanto, existe uma classe de medicamentos biológicos que são inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), citocina importante da resposta inflamatória que contribui para a patogênese da doença (ABBAS, 2019; JANG et al., 2021).

Dentro dessa classe de medicamentos temos o Infliximabe, um mAb quimérico IgG1 que bloqueia a ligação do TNF- $\alpha$  ao seu receptor e consegue impedir a produção de IFN- $\gamma$  nas células T gerando uma resposta anti-inflamatória (JANG et al., 2021). Outro grande exemplo é o Adalimumabe, um IgG1 totalmente humano que também bloqueia a ligação do TNF- $\alpha$  ao seu receptor, além de poder inibir IL-17, um ponto positivo desses medicamentos biológicos é a sua versatilidade em poder ser empregado em diversas doenças inflamatórias (ABBAS, 2019; JANG et al., 2021).

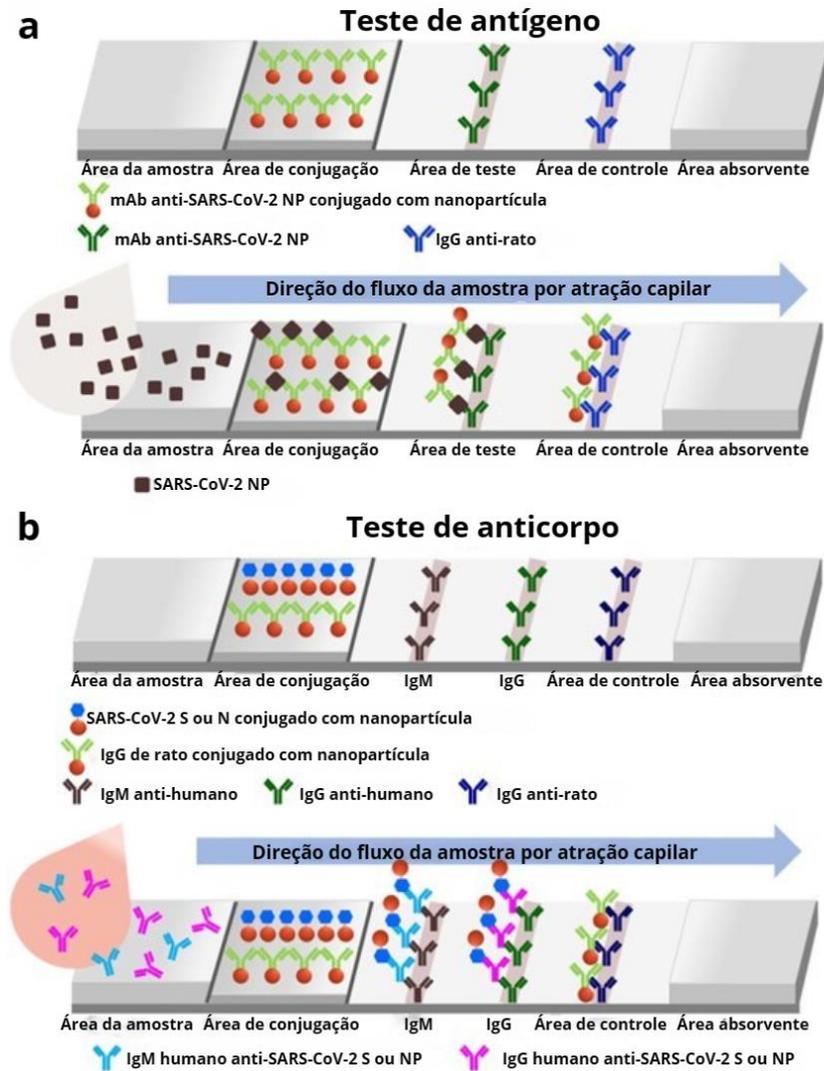
Devido a pandemia de COVID-19, doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, se fez necessário a produção de vacinas, medicamentos e métodos para detecção, o que abriu portas para mais uma oportunidade dos anticorpos monoclonais entrarem em cena, em um estudo fase III proposto pela empresa Eli Lilly notou-se a melhora dos pacientes hospitalizados com alto risco de morte quando administrada a combinação de Bamlanivimabe e Etesevimabe, devido aos efeitos positivos causados pelos anticorpos, a FDA notificou que essa combinação poderá ser recorrida para o tratamento da infecção respiratória leve a moderado com risco de

piora do quadro, os pacientes também devem ter pelos menos 12 anos e 40 kg (HWANG et al., 2022).

Como dito anteriormente, eles podem ser aplicados para ELISA, para a detecção do vírus SARS-CoV-2 em soro ou plasma não é diferente, onde é necessária uma placa revestida com proteína S1 viral recombinante, e a interação entre o antígeno e o anticorpo pode ser detectada por uma reação colorimétrica quando se adiciona um anticorpo conjugado (HWANG et al., 2022).

Uma alternativa para detecção do vírus é o imunoensaio de fluxo lateral (Figura 6), se trata de um dispositivo portátil e de rápido diagnóstico que inclui a migração da amostra por meio de um papel de imunocromatografia, passando por uma área de conjugação, nessa etapa os materiais conjugados são liberados e migram para as linhas de detecção até uma área absorvente (HWANG et al., 2022). Apesar de seu tempo curto para se obter o resultado, essa técnica possui menor sensibilidade quando comparado com outros testes sorológicos (HWANG et al., 2022).

**Figura 6:** Testes por imunocromatografia para detecção do vírus SARS-CoV-2.



Primeira parte (a) apresenta a detecção do antígeno, o imunocomplexo formado pela ligação entre a proteína N viral e o anticorpo conjugado com nanopartículas se liga na área de teste, e os anticorpos que não se ligaram ao antígeno vão ser reconhecidos pela IgG na área de controle. A segunda parte (b) apresenta a detecção do anticorpo, o imunocomplexo é gerado pela junção do anticorpo e da proteína S ou N viral, esse complexo antígeno-anticorpo irá para a área de teste, e novamente os anticorpos que não realizarem a ligação vão ser reconhecidos na área de controle. Fonte: Hwang et al., 2022.

## **4.3 COMPARAÇÃO COM OUTROS TRATAMENTOS**

### **4.3.1 Radioterapia**

A radioterapia é uma das abordagens terapêuticas mais utilizadas quando se trata de câncer, podendo ser utilizada como monoterapia, terapia adjuvante ou até mesmo cuidados paliativos (PORTH, 2015). O tratamento consiste em induzir o dano ao DNA das células cancerosas o que resulta na morte celular pelo bombardeio de radiação ionizante com ondas eletromagnéticas ou prótons no local do tumor (RÜCKERT et al., 2021). Essas células são mais sensíveis que as normais devido ao mecanismo de reparo de dano do DNA ineficaz (PORTH, 2015; RÜCKERT et al., 2021). Apesar de controlar localmente o tumor, essa radiação não afeta somente as células tumorais, mas também as células saudáveis, levando a uma possível lesão tecidual (PORTH, 2015; RÜCKERT et al., 2021).

A terapia com radiação é capaz de produzir efeitos imunológicos no microambiente tumoral por indução da morte celular imunogênica onde se tem a liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) que por sua vez disponibilizam antígenos para células apresentadoras de antígenos, isso pode estimular uma resposta imunológica adaptativa contra as células neoplásicas, além de conseguir reduzir o suprimento de sangue após danificar os vasos sanguíneos que sustentam o tumor, privando as células cancerosas de nutrientes e oxigênio, diminuindo o crescimento tumoral (BARKER et al., 2015; RÜCKERT et al., 2021). Vale ressaltar que os efeitos da radioterapia observados no microambiente tumoral variam dependendo do tipo de tumor, dose de radiação, localização, entre outros (BARKER et al., 2015; RÜCKERT et al., 2021).

Um estudo realizado por Wattenberg et al. (2014) revelou a possibilidade de potencializar a terapia com os mAbs utilizando radiação ionizante, onde foi comprovada após a radioterapia aumentar a expressão de proteínas alvo dos anticorpos (WATTENBERG et al., 2014). Isso se dá pelos anticorpos monoclonais terem a limitação da malignidade precisar expressar quantidades consideráveis de alvos moleculares para poder ser observado o efeito, logo, um câncer que possui pequenas quantidades de proteínas alvos o efeito desejado da terapia baseada em mAbs será menor (WATTENBERG et al., 2014).

### 4.3.2 Quimioterapia

Juntamente com a radioterapia, a quimioterapia é um dos procedimentos mais utilizados para o tratamento contra a câncer, os mecanismos de ação podem variar de acordo com a classe de medicamentos, mas no geral ela impede o crescimento e a divisão das células neoplásicas, bem como destruí-las (PORTH, 2015; TILSED et al., 2022).

Esses fármacos são muito utilizados em doenças onco-hematológicas e em tumores sólidos, além de poderem ser aplicados em outros tipos de tratamentos (PORTH, 2015). Assim como a radioterapia, a quimioterapia também não possui precisão para células neoplásicas e acaba danificando as células saudáveis (PORTH, 2015; TILSED et al., 2022).

Os quimioterápicos podem ser divididos de acordo com sua classe, os inibidores da topoisomerase, como por exemplo o Etoposídeo, bloqueiam a ação de topoisomerase II, enzima importante para replicação celular, que causa a interrupção do ciclo celular entre S e G2 resultando em dano no material genético, essa classe de antineoplásicos podem também inibir a ação da enzima topoisomerase I (PORTH, 2015; TILSED et al., 2022).

A Ciclofosfamida é uma mostarda nitrogenada e um exemplo de agente alquilante que induz o dano diretamente no DNA pela transferência do grupo alquil para o DNA, para que isso aconteça é necessário sua metabolização no fígado por ser um pró-fármaco (TILSED et al., 2022). Existem outras classes que contribuem para o combate contra o câncer, sendo monoterapia ou em combinação com outras (PORTH, 2015; TILSED et al., 2022).

Há fatores cruciais no câncer que aumentam a demanda de novas abordagens terapêuticas, como a genética, onde a expressão de glicoproteína P é aumentada, tendo em vista que o gene *Mdr1* ou *Abcb1* estão atribuídos a esse malefício, esse gene é responsável pela codificação da ATPase de transporte que bombeiam substâncias lipofílicas para o meio extracelular, limitando o acúmulo do fármaco dentro da célula, que resulta na ineficácia dos quimioterápicos (ALBERTS et al., 2017).

No estudo feito por JIN et al. (2022), foi visto que um estudo de fase III ALFA-0701 investigou a eficácia da quimioterapia composta por Daunorrubicina e Citarabina

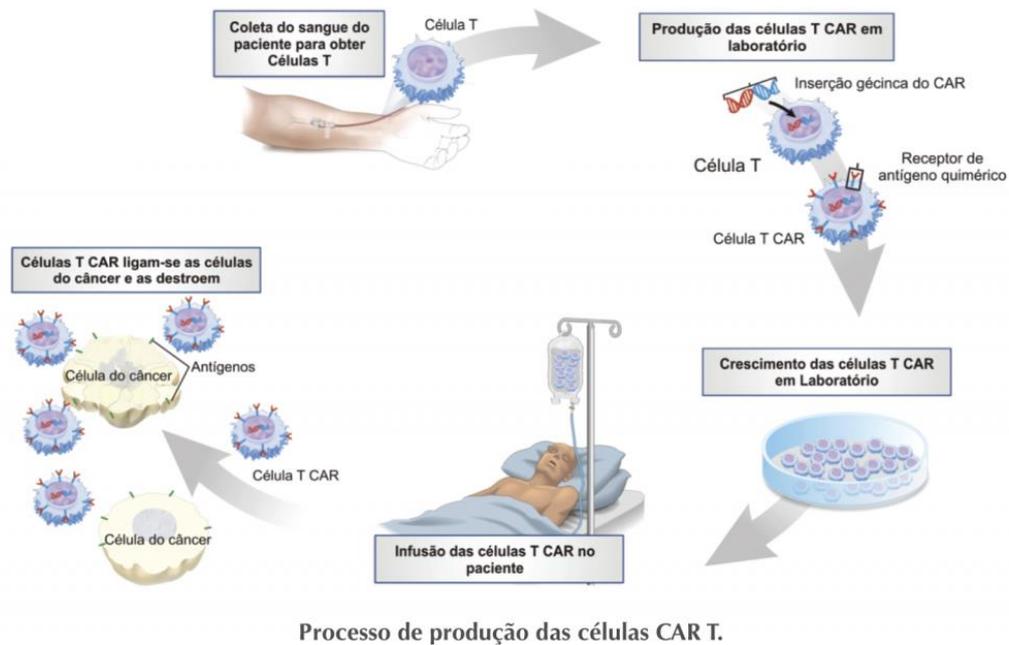
em comparação com a mesma terapia associada a uma dose fracionada de baixa intensidade de Gemtuzumabe ozogamicina para pacientes diagnosticados com leucemia mieloide aguda (JIN et al., 2022). Os resultados indicaram a sobrevida livre de eventos superior no grupo que recebeu a combinação de terapias em comparação com o outro grupo (JIN et al., 2022).

### **4.3.3 CAR T cell**

Essa imunoterapia é uma abordagem inovadora que vem ganhando espaço nos últimos anos devido a sua eficácia no combate contra diversas doenças onco-hematológicas, como leucemias, linfomas, entre outros. A terapia com células CAR-T consiste em coletar uma amostra de sangue por aférese, alterar geneticamente as células T do paciente para que possam reconhecer antígenos de superfície das células cancerosas independente da apresentação do MHC, ou seja, elas passam a expressar receptores de antígenos quiméricos, posteriormente as células são multiplicadas em laboratório, por fim são infundidas na circulação sanguínea do paciente (Figura 7) (BENMEBAREK et al., 2019; MEHRABADI et al., 2022).

Também existem outros tipos de tratamentos que induzem a alteração em outras células do sistema imunológico para a expressão de receptores de antígenos quiméricos, como por exemplo em células NK (CAR-NK) e macrófagos (CAR-M) (MEHRABADI et al., 2022).

**Figura 7:** Como são produzidas as células CAR-T.

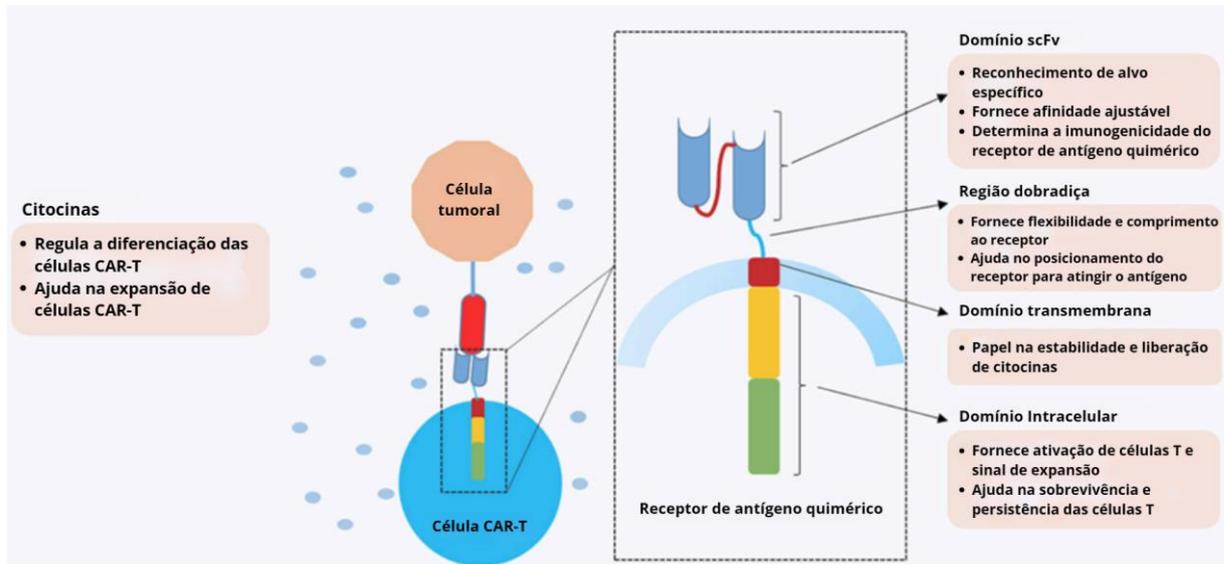


Passo a passo dos procedimentos da terapia com células CAR-T, desde a coleta das células T por aférese até sua introdução no paciente para o combate contra as células cancerosas. Fonte: ctusp.org, 2023.

Para formar a célula expressar o receptor de antígeno quimérico é necessário incorporar os genes com a utilização de vetores, podendo ser virais ou não virais (ZHANG et al., 2017). Os vetores virais são os mais utilizados devido a sua alta eficácia de transferência de genes, dentre eles temos os retrovírus, lentivírus, adenovírus e vírus adeno-associados, esses vetores, mais especificamente os retrovírus e lentivírus, apresentam riscos de segurança por serem potencialmente oncogênicos (ZHANG et al., 2017).

Sua estrutura é dividida em várias partes (Figura 8), a primeira parte é o fragmento variável de cadeia única (scFv), ele é semelhante a região variável das cadeias leves e pesadas, e é o responsável por se ligar aos antígenos presentes na superfície de células cancerosas e está conectado por um ligante flexível (STERNER; STERNER, 2021).

**Figura 8:** Estrutura do receptor de antígeno quimérico



Estrutura do receptor de antígeno quimérico com suas divisões e funções de cada parte. Fonte: Dwivedi et al., 2019.

A região dobradiça é a porção que liga o domínio scFv com o domínio transmembranar, o que, dependendo do seu tamanho e composição, pode influenciar na flexibilidade, sinalização, expressão do receptor e reconhecimento do epítipo, onde tudo isso acarreta a funcionalidade do receptor de antígeno quimérico (STERNER; STERNER, 2021).

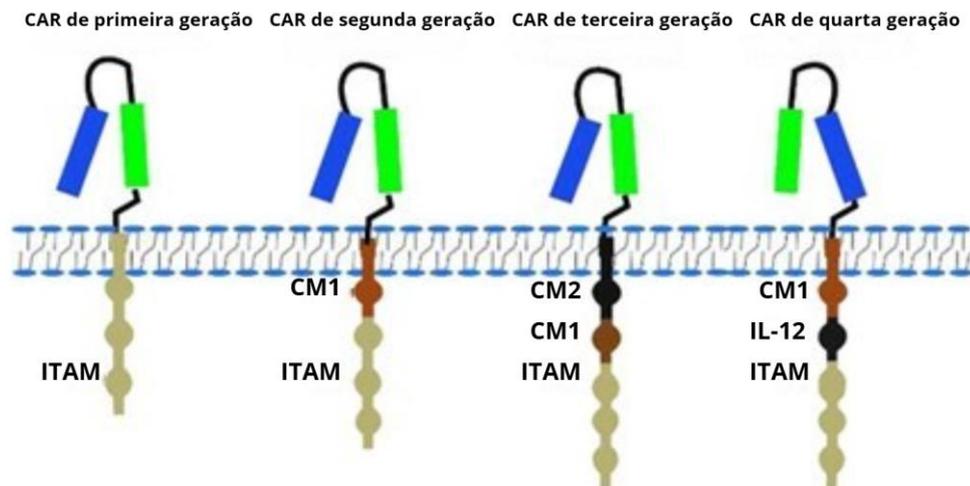
O domínio transmembranar é uma hélice alfa que tem como função ancorar o domínio CAR à membrana da célula T permitindo a comunicação entre scFv e o domínio intracelular. Há estudos comentando que essa porção é também responsável pela expressão do receptor e estabilidade (ZHANG et al., 2017; STERNER; STERNER, 2021).

Por último, o domínio intracelular, é a extremidade funcional do receptor onde ocorre a sinalização intracelular que é enviada para a célula T depois da ligação da célula com o antígeno, é visto que em sua estrutura está presente CD3 $\zeta$  ou FcR $\gamma$  juntamente com um domínio co-estimulatório e os ITAMs (motivos de ativação com base na tirosina do imunorreceptor) (ZHANG et al., 2017; STERNER; STERNER, 2021).

Sua estrutura pode variar de acordo com a geração (Figura 9), a primeira geração possui somente CD3 $\zeta$  ou FcR $\gamma$ , estudos mostraram que sua resposta é insuficiente para geração pela falta de um coestimulador (STERNER; STERNER,

2021; MEHRABADI et al., 2022). A fim de melhorar a resposta terapêutica, a segunda geração, que também tem CD3 $\zeta$ , foi a primeira ter um domínio co-estimulatório, possui o CD28 ou 4-1BB (CD137) como molécula coestimuladora, e foi visto que produziram respostas positivas em doenças onco-hematológicas (ZHANG et al., 2017; STERNER; STERNER, 2021; MEHRABADI et al., 2022). A terceira geração possui a mesma estrutura que a anterior, porém há uma adição de mais uma molécula co-estimuladora CD28-41BB ou CD28-OX40, que aumentam a potência da resposta antitumoral (ZHANG et al., 2017; STERNER; STERNER, 2021; MEHRABADI et al., 2022). Já a quarta geração, conhecida como células T redirecionadas para morte universal mediada por citocinas (TRUCKs), foi adicionado a IL-12 em sua estrutura para melhorar as células T modificadas em relação a sua função, crescimento e aumentar a resistência no microambiente tumoral, e atrair mais células do sistema imunológico (MEHRABADI et al., 2022).

**Figura 9:** Diferentes gerações de CAR e suas estruturas.

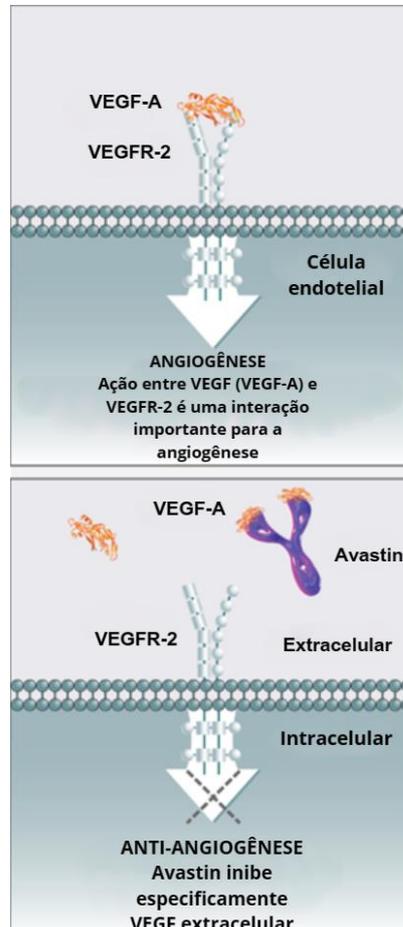


Alterações nas estruturas dos receptores de antígenos quiméricos de acordo com as gerações, com adição de co-estimuladores Fonte: Zhang et al., 2017.

No estudo realizado por JIN et al. (2021), realizaram uma revisão de diferentes tipos de anticorpos monoclonais e células CAR-T no tratamento contra o câncer colorretal, foi visto que os mAbs priorizam alvos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator que auxilia na angiogênese e conseqüentemente no microambiente tumoral, ele não está presente somente no câncer de colorretal, mas em hepático, gástrico e pancreático (JIN et al., 2021). O Bevacizumabe é uma das escolhas de tratamento por se ligar ao VEGF-A que impede a sua interação com o

VEGFR (Figura 10), o que leva a redução da formação de novos vasos sanguíneos inibindo o crescimento do tumor (JIN et al., 2021).

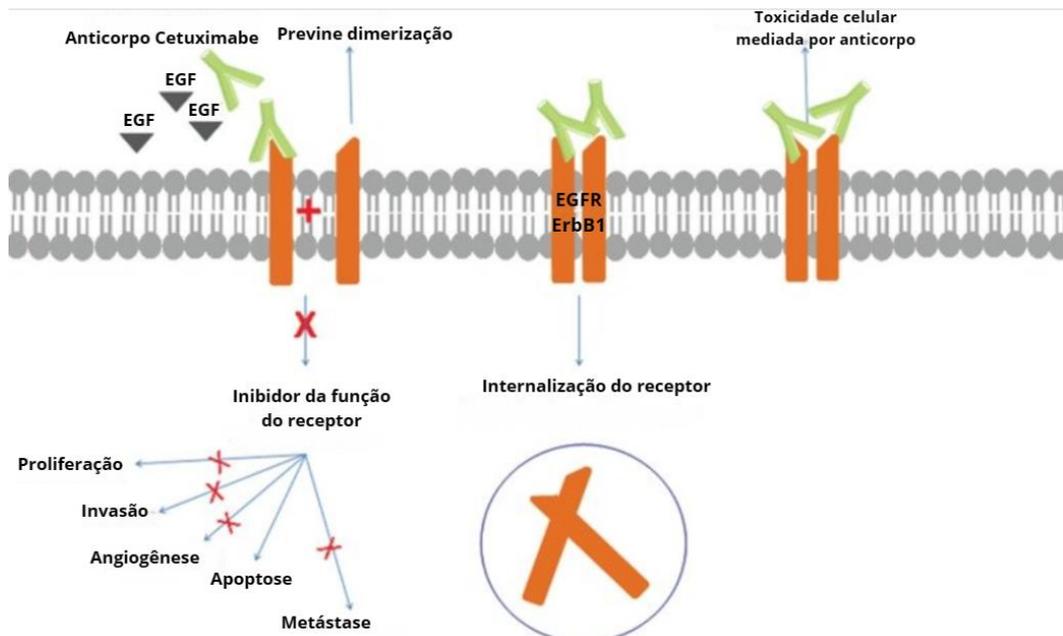
**Figura 10:** Mecanismo de ação da Avastin® (Bevacizumab).



Bloqueio da ligação do VEGF-A com o VEGFR-2 promovendo ações anti-tumorais. Fonte: About Avastin: Proposed Mechanism of Action, 2023.

Outro alvo que o anticorpo pode priorizar é o EGFR, que é expresso em grandes quantidades nesse tipo de câncer, e quando ativo exerce funções importantes que contribuem para a oncogênese, incluindo crescimento tumoral, metástase, angiogênese e inibição da apoptose. O Cetuximabe (Figura 11) é um mAb quimérico que se liga ao EGFR para impedir que se associe ao EGF, ele pode mediar respostas como citotoxicidade celular dependente de anticorpos, e também tem sua aplicação para carcinoma pulmonar de células não pequenas (PATIL; ABBA; ALLGAYER, 2012; JIN et al., 2021).

**Figura 11:** Mecanismo de ação exercido pelo Cetuximabe.



Cetuximabe impedindo a ligação do EGF ao seu receptor gerando uma resposta anti-tumoral, esse anticorpo também promove a internalização do receptor e a citotoxicidade celular mediada por anticorpo. Fonte: Patil; Abba; Allgayer, 2012.

A terapia com células CAR-T possui maior enfoque em neoplasia hematológicas, porém em ensaios clínicos utilizaram diferentes antígenos específicos associados a tumores para o tratamento do câncer colorretal, o antígeno carcinoembrionário é encontrado no trato gastrointestinal na fase de desenvolvimento embrionário e seu nível diminui com o decorrer do tempo (JIN et al., 2021). A expressão desse antígeno é elevada nesse tipo de câncer, servindo também como marcador tumoral (JIN et al., 2021).

Em suma, viu-se que ambas as imunoterapias diminuem a toxicidade e aumentam a taxa de sobrevivência dos pacientes quando comparadas com os métodos tradicionais, sendo eles cirurgia, radioterapia e quimioterapia (JIN et al., 2021). Além disso, foi visto em estudos que os dois tratamentos possuem ação sinérgica quando aplicados em combinação, tendo como exemplo a aplicação de um mAb direcionado para PD-1 em combinação com células T anti-HER2, isso se dá pela ação do anticorpo monoclonal impedindo a ligação entre PD-1 e PD-L1 para que não ocorra a inibição da função efetora das células T, resultando em um aumento na eficácia antitumoral (JIN et al., 2021; MCGOWAN et al., 2020).

## 5. Conclusão

Os mAbs representam uma abordagem promissora no tratamento de diversas condições patológicas, eles conseguem direcionar especificamente para determinados antígenos, conseguindo abranger diversos tipos de neoplasias, minimizam os efeitos colaterais e modulam mecanismos imunológicos, além de sua aplicação nas áreas de diagnóstico e pesquisa. É importante ressaltar que a eficácia dessas moléculas pode ser influenciada por diversos fatores, sendo um deles a expressão de proteínas, o que demanda de uma avaliação criteriosa na seleção de pacientes e estratégias terapêuticas.

Quando comparados, a radioterapia, quimioterapia e terapia com células CAR-T apresentam pontos fortes e limitações distintas, sendo adequadas para diferentes tipos de câncer. Tanto a radioterapia como a quimioterapia desempenham papéis fundamentais nos tratamentos contra o câncer, frequentemente utilizados em combinação com outras abordagens terapêuticas. No entanto, ambos os métodos estão associados a efeitos colaterais significativos. Por outro lado, a terapia com células CAR-T emerge como uma perspectiva promissora no tratamento de cânceres hematológicos, mas suas aplicações são limitadas a tipos específicos de câncer.

Nesse contexto, a pesquisa contínua e as constantes inovações biotecnológicas desempenham um papel fundamental na progressão dos cuidados médicos. O futuro da terapia antineoplásica aponta claramente para uma abordagem personalizada, na qual se busca alcançar benefícios cada vez mais notáveis para os pacientes, ao mesmo tempo em que se minimizam os efeitos colaterais das terapias já estabelecidas. Isso representa não apenas um avanço, mas também uma revolução na maneira como tratamos e combatemos o câncer, oferecendo perspectivas mais esperançosas e eficazes para todos aqueles que enfrentam essa doença desafiadora.

## 6. REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. Acesso em: 10 jan. 2023.

ABOUT AVASTIN: PROPOSED MECHANISM OF ACTION. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.avastin.com/hcp/mcrc/proposed-moa.html>. Acesso em: 4 jun. 2023.

ALBERTS, Bruce *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2017. Acesso em: 12 abr. 2023.

AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. **New Dimensions in Cancer Biology: Updated Hallmarks of Cancer Published**. [S. l.], 21 jan. 2022. Disponível em: <https://www.aacr.org/blog/2022/01/21/new-dimensions-in-cancer-biology-updated-hallmarks-of-cancer-published/>. Acesso em: 29 out. 2023.

ANDERSON, Nicole. M.; SIMON, Marie Celeste. Tumor Microenvironment. **Current Biology**, Philadelphia, Estados Unidos, v. 30, ed. 16, p. R921-R925, 17 ago. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8194051/>. Acesso em: 15 fev. 2023.

BARKER, Holly E *et al.* The Tumour Microenvironment after Radiotherapy: Mechanisms of Resistance and Recurrence. **Nat Rev Cancer**, [s. l.], v. 15, ed. 7, p. 409–425, 11 jul. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896389/>. Acesso em: 12 nov. 2022.

BAROK, Mark; JOENSUU, Heikki; ISOLA, Jorma. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. **Breast Cancer Research**, Finlândia, v. 16, ed. 2, 5 mar. 2014. Disponível em <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3621>. Acesso em: 10 maio 2023.

BAYER, Virginia. An Overview of Monoclonal Antibodies. **Seminars in Oncology Nursing**, [s. l.], v. 35, ed. 5, out. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749208119301093#:~:text=History,the%20surface%20of%20cancer%20cells>. Acesso em: 28 maio 2023.

BENMEBAREK, Mohamed-Reda *et al.* Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 20, ed. 6, 1283, 14 mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470706/#:~:text=CAR%20T%20cells%20mediate%20MHC,required%20for%20their%20effector%20function>. Acesso em: 1 jul. 2023.

CENTRO DE TERAPIA CELULAR: CENTER FOR CELL-BASED THERAPY. O que são células CAR-T. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-que-sao-celulas-car-t/#>. Acesso em: 1 jul. 2023.

CONCEA. **Normativas do CONCEA 3<sup>a</sup> ed. de 2016**. Disponível em: <https://www.ceua.ufv.br/wp-content/uploads/2018/08/NORMATIVAS-DO-CONCEA-3%C2%AA-EDI%C3%87%C3%83O2.pdf>. Acesso em: 27 out. 2023

DANG, Chi. Van. MYC, metabolism, cell growth, and tumorigenesis. **Cold Spring Harb Perspect Med**. Estados Unidos. vol. 3, n. 8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721271/>. Acesso em: 15 fev. 2023.

DUCASSE, Miryam; BROWN, Mark. A. Epigenetic aberrations and cancer. **Molecular cancer**, Alemanha, Estados Unidos, v. 5, n. 60, 8 nov. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1636665/>. Acesso em: 15 fev. 2023.

DWIVEDI, Alka *et al.* Lymphocytes in Cellular Therapy: Functional Regulation of CAR T Cells. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, 18 jan. 2019. Disponível em : <https://www.novartis.com/research-development/technology-platforms/cell-therapy/car-t-cell-therapy-and-beyond/car-t-healthcare-professionals/science-car-t-cell-therapy>. Acesso em: 1 jul. 2023.

FU, Zhiwen *et al.* Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, China, v. 7, ed. 1, p. 93, 22 mar. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00947-7>. Acesso em: 21 abr. 2023.

HANSEL, Trevor T. *et al.* The safety and side effects of monoclonal antibodies. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 9, ed. 4, p. 325–338, 22 mar. 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd3003>. Acesso em: 22 abr. 2023.

HUBERT, Pascale; AMIGORENA, Sebastian. Antibody-dependent cell cytotoxicity in monoclonal antibody-mediated tumor immunotherapy. **Oncoimmunology**, Paris, França, v. 1, ed. 1, p. 103-105, 1 jan. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376972/> Acesso em: 18 abr. 2023.

HWANG, Yu-Chyi *et al.* Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. **Journal of biomedical science**, Taiwan, v. 29, ed. 1, 4 jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8724751/> Acesso em: 18 jun. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). O que é o Câncer. Brasília, DF. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 15 jan. 2023.

JANG, Dan-In *et al.* The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. **International journal of molecular sciences**, Suíça, v. 22, ed. 5, 8 mar. 2021. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962638/#:~:text=In%20RA%2C%20>

[TNF%2D%CE%B1%20activates,induce%20synovial%20hyperplasia%20and%20angiogenesis](#). Acesso em: 24 jun. 2023.

JIN, Ke-Tao *et al.* Monoclonal antibodies and chimeric antigen receptor (CAR) T cells in the treatment of colorectal cancer. **Cancer Cell Int**, [s. l.], v. 21, ed. 1, 1 fev. 2021. Disponível em: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-021-01763-9>. Acesso em: 1 jul. 2023.

JIN, Shijie *et al.* Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 39, 7 fev. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00868-x>. Acesso em: 23 abr. 2023.

KÖHLER, Georges; MILSTEIN, Cesar. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. **Nature**, Reino Unido, v. 256, p. 495–497, 7 ago. 1975. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/256495a0>. Acesso em: 10 mar. 2023.

LETENDRE, Paul *et al.* Ipilimumab: from preclinical development to future clinical perspectives in melanoma. **Future Oncol.**, Estados Unidos, v. 13, ed. 7, p. 625-636, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618953/>. Acesso em: 27 out. 2023.

LIDDELL, Eryl. Antibodies. *In*: WILD, David (ed.). **The Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques**. 4. ed. [S. l.]: Elsevier, 2013. p. 245-265. ISBN 9780080970370. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780080970370000178?via%3DIihub>. Acesso em: 28 maio 2023.

LIU, Justin K. H. The history of monoclonal antibody development e Progress, remaining challenges and future innovations. **Annals of Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 3, ed. 4, p. 113–116, 11 set. 2014. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284445/#:~:text=The%20first%20licensed%20monoclonal%20antibody,kidney%20transplant%20rejection%20%5B7%5D>. Acesso em: 28 de maio 2023.

LU, Ruei-Min *et al.* Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. **Journal of biomedical Science**. vol. 27, ed.1. 2 jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6939334/>. Acesso em: 9 mar. 2023.

MCGOWAN, Eileen *et al.* PD-1 disrupted CAR-T cells in the treatment of solid tumors: Promises and challenges. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Austrália, China, v. 121, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219352473> . Acesso em: 2 jul. 2023.

MEHRABADI, Ali Zarezadeh *et al.* Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 146, 1 fev. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221012993?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jul. 2023.

MITRA, Sanchita; TOMAR, Pushpa C. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, India, v. 19, ed. 1, 18 out. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8521504/>. Acesso em: 11 mar. 2023.

PATIL, Nitin; ABBA, Mohammed; ALLGAYER, Heike. Cetuximab and biomarkers in non-small-cell lung carcinoma. **Biologics**, [s. l.], v. 6, p. 221–231, 13 jul. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3421478/> Acesso em: 4 jul. 2023.

PETTINATO, Mark C. Introduction to Antibody-Drug Conjugates. **Antibodies**, Estados Unidos, v. 17, ed. 6, p. e254-e262, 31 maio 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628511/>. Acesso em: 21 abr. 2023.

PORTH, Carol M.; GROSSMAN, Sheila. **Fisiopatologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Acesso em: 14 jan. 2023.

ROBBINS, S. *et al.* **Patologia: Bases Patológicas das doenças**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Acesso em: 04 jan. 2023.

ROGERS, Laura M.; VEERAMANI, Suresh; WEINER, George J. Complement in Monoclonal Antibody Therapy of Cancer. **Immunol Res.**, Estados Unidos, v. 59, p. 203-210, ago. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381956/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

ROITT, Ivan M. *et al.* **Roitt Fundamentos de Imunologia**. 12ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Acesso em: 05 jan. 2023.

RÜCKERT, Michael *et al.* Radiotherapy and the immune system: More than just immune suppression. **Stem Cells**, [S. l.], v. 39, n. 9, p. 1155–1165, set. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/stmcls/article/39/9/1155/6513599?login=false>. Acesso em: 04 nov. 2022.

SCHROEDER Jr, Harry W.; CAVACINI, Lisa. Structure and Function of Immunoglobulins. **J Allergy Clin Immunol**, [S. l.], v. 125, p. S41-S52, 7 fev. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3670108/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SHUPTRINE, Casey; SURANA, Rishi; WEINER, Louis M. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. **Semin in Cancer Biol.** Estados Unidos, v. 22, ed. 1, p. 3-13, fev. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288558/>. Acesso em: 12 nov. 2022.

SIMPSON, Andrew; CABALLERO, Otavia. Monoclonal antibodies for the therapy of cancer. **BMC Proceedings**, Florianópolis, Brasil, v. 8, ed. 4, 1 out. 2014. Disponível em: <https://bmcpoc.biomedcentral.com/articles/10.1186/1753-6561-8-S4-O6> Acesso em: 20 abr. 2023.

STERNER, Robert C.; STERNER, Rosalie M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. **Blood Cancer Journal**, Estados Unidos, v. 11, ed. 4, 6 abr. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7>. Acesso em: 1 jul. 2023.

THOMAS, Anish; TEICHER, Beverly A.; HASSAN, Raffit. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. **Lancet Oncol.**, Estados Unidos, v. 17, ed. 6, p. 254–262, 7 jun. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601617/>. Acesso em: 16 maio 2023.

TILSED, Caitlin M. *et al.* Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. **Frontiers in oncology**, Austrália, v. 12, 29 jul. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9372369/?report=classic>. Acesso em: 10 nov. 2022.

WATTENBERG, M. M. *et al.* Expanding the use of monoclonal antibody therapy of cancer by using ionising radiation to upregulate antibody targets. **British Journal of Cancer**, Estados Unidos, v. 110, p. 1472–1480, 20 fev. 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bjc201479>. Acesso em: 04 nov. 2022.

YU, Bo; LIU, Delong. Gemtuzumab ozogamicin and novel antibody-drug conjugates in clinical trials for acute myeloid leukemia. **Biomarker Research**, Estados Unidos, China, v. 7, ed. 1, 31 out. 2019. Disponível em: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-019-0175-x>. Acesso em: 12 maio 2023.

ZHAVI, David; WEINER, Louis. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. **Antibodies**, Suíça, v. 9, n. 3, p. 34, 20 jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551545/>. Acesso em: 04 nov. 2022.

ZHANG, Cheng *et al.* Engineering CAR-T cells. **Biomarker research**, China, v. 5, ed. 22, 24 jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482931/>. Acesso em: 1 jul. 2023.